

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 janvier 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/006937 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

A61K 31/58, A61P 5/28, A61K 9/22

(74) Mandataires : CATHERINE, Alain etc.; Cabinet  
HARLE et PHELIP, 7 rue de Madrid, F-75008 PARIS  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002237

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 15 juillet 2003 (15.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0208964 16 juillet 2002 (16.07.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
BESINS INTERNATIONAL BELGIQUE [BE/BE];  
Groot Bijgaardenstraat 128, B-1620 DROGENBOS (BE).  
GALENIX INNOVATIONS [FR/FR]; Allée des Palan-  
ques, F-33127 SAINT-JEAN D'ILLAC (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BESSE,  
Jérôme [FR/FR]; Chemins des Vins, Barbat, F-33480  
LISTRAC MEDOC (FR). BESSE, Laurence [FR/FR];  
Chemin des Vins, Barbat, F-33480 LISTRAC MEDOC  
(FR). TARAVELLA, Brigitte [FR/FR]; 73 Quai Panhard  
et Levassor, F-75013 PARIS (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS AND USES  
OF SAME

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE D'INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-REDUC-  
TASE ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition based on at least one 5-alpha-reductase inhibitor as an active  
substance, which is intended to be administered subcutaneously. The inventive composition is characterised in that it takes the form  
of a non-biodegradable implant and in that it enables the prolonged release of active substances.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique à base d'au moins un inhibiteur de la 5-alpha-  
réductase en tant que substance active, destinée à être administrée par voie sous-cutanée, caractérisée en ce qu'elle se trouve sous la  
forme d'un implant non-biodégradable, et en ce qu'elle permet une libération prolongée des substances actives.

WO 2004/006937 A2

NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE  
D'INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-REDUCTASE ET LEURS  
UTILISATIONS

La présente invention concerne de nouvelles  
5 compositions pharmaceutiques à base d'inhibiteurs de la  
5-alpha-réductase (de type 1, de type 2, ou de type 1 et  
2) ainsi que leurs utilisations.

Parmi les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, on  
peut citer les aza-stéroïdes tels que le finastéride,  
10 l'épristéride et le dutastéride.

Deux isoenzymes à activité 5-alpha réductase sont  
connues. Le type 1 est présent dans la plupart des tissus  
du corps où la 5-alpha réductase est exprimée et surtout  
dans les glandes sébacées. Il présente une très faible  
15 affinité pour la testostérone. Le type 2 est  
essentiellement présent dans les tissus génitaux, dont la  
prostate, et possède une très forte affinité pour la  
testostérone. La 5-alpha-réductase présente dans les  
tissus-cibles permet la transformation de la testostérone  
20 tissulaire en dihydrotestostérone (DHT).

Les inhibiteurs des isoenzymes 5-alpha réductase  
peuvent donc être schématiquement divisés en trois  
groupes en fonction de leur spécificité : a) les  
inhibiteurs purs ou préférentiels de la 5-alpha-réductase  
25 1 ; b) les inhibiteurs purs ou préférentiels de la 5-  
alpha réductase 2 ; c) les inhibiteurs qui présentent une  
dualité dans leur spécificité.

Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont  
utilisés pour traiter l'hyperandrogénie, qui peut  
30 engendrer des pathologies ou conditions physiologiques  
telles que le cancer de la prostate, l'hyperplasie

bénigne de la prostate, des prostatites, de l'acné séborrhéique, de préférence l'alopécie androgénique.

Bien que de nombreux inhibiteurs stéroïdiques ou non stéroïdiques aient été synthétisés et expérimentés sur des modèles pharmacologiques, seul le finastéride a été  
5 largement mis en œuvre pour des études.

Le finastéride, ou 4-azastéroïde, est un inhibiteur spécifique de l'enzyme 5-alpha-réductase de type 2. L'action du finastéride est de bloquer la transformation de la testostérone en DHT, cette dernière présentant une  
10 meilleure affinité pour les récepteurs androgéniques nucléaires que la testostérone. La DHT est en fait l'hormone androgénique active au niveau tissulaire. Les compositions pharmaceutiques à base de finastéride les  
15 plus couramment utilisées à ce jour sont des comprimés à libération immédiate et des préparations topiques à action locale.

Une étude récemment publiée et mettant en œuvre le finastéride dans l'alopécie (Eur. J. Dermatol. 2002 Jan-Feb ; 12(1) :38-49) a permis de montrer l'efficacité d'un  
20 traitement de longue durée (5 ans) sur la pousse des cheveux par l'administration quotidienne de 1 mg de finastéride.

Une deuxième étude récente (World J Urol 2002 Apr ; 19(6) :413-25 ; Urology 2001 Dec ; 58 (6 Suppl 1) : 65-70) a permis de mettre en évidence l'efficacité sur une  
25 longue durée d'un traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Ce type de traitement sur une longue période implique pour le patient, des prises régulières et  
30 fréquentes, souvent plusieurs fois par jour, des formulations à libération immédiate connues à ce jour.

Il serait donc souhaitable de disposer de compositions pharmaceutiques à base d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase qui permettraient une libération prolongée et donc l'obtention de taux plasmatiques suffisants et constants, tout en diminuant la fréquence d'administration des substances actives.

Des compositions pharmaceutiques destinées à une administration par voie orale ou sous-cutanée permettant une libération prolongée du finastéride sont décrites dans la demande de brevet japonais publiée sous le numéro JP 08 157370. La libération prolongée est obtenue sur une période de deux semaines à trois mois grâce à l'utilisation de polymères biodégradables, spécifiquement des copolymères des acides lactique et glycolique.

L'administration de substances actives par voie orale souffre d'un bon nombre d'inconvénients. En revanche, les compositions pharmaceutiques destinées à une administration par voie sous-cutanée possèdent des avantages déterminants par rapport à des formes destinées à être administrées par voie orale. Parmi ces avantages on peut citer le fait qu'elles permettent d'éviter le premier passage hépatique rencontré lors de l'administration de substances actives par voie orale. Elles permettent également d'éviter les effets secondaires liés à l'absorption gastro-intestinale des substances actives.

Les compositions pharmaceutiques décrites dans la demande de brevet japonais citée ci-dessus, bien qu'elles puissent éventuellement être administrées par voie sous-cutanée, souffrent cependant d'un inconvénient important qui est apparu suite à l'utilisation de polymères biodégradables dans la préparation des compositions

pharmaceutiques à libération prolongée. Du fait de la biodégradabilité des polymères, ce genre de forme galénique peut devenir un vrai danger dans les cas où le traitement ne convient pas au patient, avec des  
5 conséquences potentiellement les plus graves.

Les Sociétés Demanderesses ont conduit de nombreux travaux de recherche afin de mettre au point des compositions pharmaceutiques à base d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase permettant de combiner les avantages  
10 d'une administration sous-cutanée avec ceux d'une administration à libération prolongée, toute en évitant les inconvénients des compositions biodégradables décrites dans la demande de brevet JP 08 157370.

Il se trouve que des compositions pharmaceutiques  
15 sous la forme d'un implant non-biodégradable permettent d'unir toutes les propriétés désirées : à savoir la libération prolongée des substances actives sur une durée importante, par voie sous-cutanée, tout en permettant l'arrêt immédiat du traitement par le retrait de  
20 l'implant.

Ainsi, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique à base d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, destinée à être administrée par voie sous-cutanée et caractérisée en ce qu'elle se trouve sous  
25 la forme d'un implant non-biodégradable, et en ce qu'elle permet une libération prolongée des substances actives.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent donc, en plus des avantages cités ci-dessus, de diminuer la fréquence des prises, ce qui  
30 conduit à une amélioration de l'observance et donc de l'efficacité du traitement, ainsi qu'à un meilleur confort des patients.

Comme déjà indiqué, l'avantage déterminant des implants non-biodégradables selon la présente invention réside dans le fait que la diffusion d'une substance active peut être rapidement arrêtée en cas, par exemple, de surdosage ou d'effets secondaires, par simple retrait de l'implant.

Les compositions pharmaceutiques sous la forme d'un implant non-biodégradable selon la présente invention permettent une libération prolongée d'inhibiteurs de la 5- $\alpha$ -réductase sur une période importante. Typiquement, elles présentent un temps de libération entre 2 semaines et 3 mois, de préférence entre 2 semaines et 6 mois et plus préférentiellement encore entre 2 semaines et un an.

Selon l'invention, la composition pharmaceutique sous la forme d'un implant est composée d'un noyau contenant la ou les substances actives, ce noyau étant entouré d'une membrane ou gaine polymérique, le tout pouvant éventuellement être enveloppé dans une enveloppe polymérique qui est, de préférence, à base de polymères de silicone. Cette enveloppe, éventuellement en polysiloxane, sert à protéger l'implant. Le ou les polymères utilisés pour constituer l'enveloppe doivent être de nature à ne pas interférer avec le processus de libération de la substance active.

La membrane entourant le noyau est à base de polymères non-biodégradables.

Elle peut être semi-perméable, poreuse ou non-poreuse. La libération de la substance active a lieu par diffusion. Cette diffusion est contrôlée par plusieurs paramètres tels que la nature des polymères constituant la membrane, l'épaisseur de celle-ci peut être comprise

entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ , de préférence entre 5 et 500  $\mu\text{m}$ , et plus préférentiellement encore entre 50 et 250  $\mu\text{m}$ .

De préférence, ces polymères sont sélectionnés dans le groupe constitué par les polymères de vinylacétate et leurs dérivés, les polyuréthanes et leurs dérivés, les polyéthylènes et leurs dérivés, les polypropylènes et leurs dérivés, les polymères siliconés et leurs dérivés, les copolymères d'éthylène/vinyl acétate, les copolymères polystyrène-butadiène, les copolymères diméthylsiloxane/méthylvinylsiloxane, les polymères cellulosiques et leurs dérivés, les polyméthacrylates et leurs dérivés, de préférence les copolymères d'éthylène/vinylacétate, le polydiméthylsiloxane et/ou l'éthylcellulose, et plus préférentiellement encore sont des copolymères d'éthylène/vinylacétate.

Selon un premier mode de réalisation, le noyau peut être constitué uniquement par la ou les substances actives sous forme solide cristalline ou dispersée(s) dans un milieu solide ou liquide. Les milieux utilisés sont ceux classiquement mis en œuvre dans le domaine pharmaceutique.

Selon un autre mode de réalisation, le noyau de la composition pharmaceutique sous la forme d'un implant selon l'invention contient la substance active, éventuellement sous forme de granule ou autres particules, dispersée dans une matrice polymérique, hydrophile ou lipophile.

La dispersion peut se faire soit en mélangeant la substance active dans un polymère visqueux, soit en la mélangeant avec un polymère semi-solide à température ambiante suivie par une réticulation du polymère, soit en mélangeant la substance active et le polymère à haute

température ou tout autre méthode connue par l'homme de métier.

L'implant est alors du type dit « matriciel ». Lorsqu'il s'agit du noyau selon ce mode de réalisation  
5 particulier, l'implant selon l'invention peut également être constitué uniquement par ce noyau, éventuellement entouré de l'enveloppe polymérique décrit ci-dessus.

De préférence, la matrice de la composition pharmaceutique sous la forme d'un implant selon la  
10 présente invention est à base d'un polymère non-biodégradable sélectionné dans le groupe constitué par les polymères de vinylacétate, les polyuréthanes et leurs dérivés, les polyéthylènes et leurs dérivés, les polymères siliconés et leurs dérivés, les copolymères  
15 éthylène/vinyl acétate, les copolymères polystyrène-butadiène, les copolymères diméthylsiloxane/méthylvinylsiloxane, les polymères cellulosiques et leurs dérivés, les polyméthacrylate et leurs dérivés, de préférence les copolymères d'éthylène/vinylacétate, le  
20 polydiméthylsiloxane et/ou l'éthylcellulose, et plus préférentiellement encore les copolymères d'éthylène/vinylacétate.

La composition pharmaceutique sous la forme d'un implant selon l'invention permet d'éviter le problème  
25 d'effet pulse initial (ou « burst effect ») et donc d'obtenir des taux plasmatiques constants sur de longues durées.

D'une façon générale, les implants sous-cutanés selon l'invention peuvent être posés sur la face interne  
30 du bras, ou dans l'abdomen sous le nombril.

La présente invention concerne également l'utilisation de la composition pharmaceutique à base



d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'hyperandrogénie et principalement de l'alopecie.

Les compositions pharmaceutiques sous la forme d'un  
5 implant non-biodégradable selon la présente invention peuvent être préparées par toute méthode connue par l'homme du métier.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples non-limitatifs décrits ci-dessous.

10

**EXEMPLE 1 : PREPARATION D'UN IMPLANT SELON LA PRESENTE INVENTION**

15 15 mg de finastéride et 15 mg d'Evatane® 28-400 (un copolymère d'éthylène/vinylacétate commercialisé par ICI) sont mélangés dans une extrudeuse de 10mm portés à une température de 100°C. L'extrudat obtenu est granulé avec l'aide d'un « pelletizer ». Les granules sont ensuite  
20 chauffées à 135°C sous vide pendant une heure. Ces granules constitueront le noyau de l'implant.

Des granules d'Evatane® 571, (copolymère d'éthylène/vinylacétate), disponibles dans le commerce sont utilisées pour préparer la membrane ou gaine de  
25 l'implant.

Les deux types de granules mentionnées ci-dessus sont chacune introduites dans une des deux trémies d'une extrudeuse co-axiale et extrudées à une température entre 100 et 150°C.

30 On obtient un filament co-axial avec un diamètre interne de 1,65 mm et une membrane de 135 µm d'épaisseur.

La vitesse d'extrusion du filament est de 2,3 mètres/secondes.

Ce filament est refroidi dans un bain d'eau et enroulé sur des bobines avec une vitesse d'étirement de  
5 0,25N.

Le filament est coupé en bâtonnets d'une longueur de 4 cm qui sont ensuite enveloppés dans un tube en polysiloxane (polydiméthylsiloxane, commercialisé par Dow Corning) (diamètre interne = 1,47 mm, diamètre externe =  
10 1,95 mm) préalablement gonflé dans du cyclohexane. Le tout est séché sous vide.

Les extrémités de l'implant sont scellées avec de la silicone de grade médical.

Le diamètre final de l'implant avec l'enveloppe de  
15 polysiloxane est de 2,05 mm.

La taille de l'implant est de 4 cm de longueur avec un diamètre de 2 mm.

L'utilisation de cet implant selon l'invention permet une libération du finastéride pendant une période  
20 d'un an.

#### EXEMPLE 2 : PREPARATION D'UN IMPLANT SELON L'INVENTION

25 On prépare une matrice contenant le principe actif de la façon suivante. Un copolymère d'éthylène/vinyl acétate, d'un poids moléculaire de 50000, contenant 40% d'acétate de vinyle (Elvax-40W<sup>®</sup> commercialisé par Dupont de Nemours), est lavé à l'eau. Il est ensuite purifié par  
30 extraction à l'eau distillée pendant 3 jours (extracteur Soxhlet), puis à l'acétone durant 4 jours

supplémentaires, ce qui débarrasse le polymère des impuretés et anti-oxydants.

Une solution de 10% p/v est préparée en dissolvant 2 grammes du polymère purifié dans 20 ml de chlorure de méthylène.

Le finastéride en poudre (grains non calibrés) est ajouté à température ambiante dans la solution de polymère afin d'obtenir une solution à 50% p/v. La solution est agitée sous agitation magnétique durant 10 minutes.

La solution est rapidement coulée dans une coupelle de recristallisation (diamètre = 14 cm), pré-refroidie à -78°C sur glace sèche. La coupelle est couverte pour minimiser la condensation. Après la solidification (15 minutes environ), le produit est séché pendant 48 heures à 20°C, puis pendant 48 heures sous-vide à température ambiante.

A la fin de cette opération, le finastéride se trouve dispersé dans la matrice polymérique. La matrice est coupée aux dimensions désirées : pour un implant cylindrique : hauteur de 0,27 mm et diamètre 1cm.

On enrobe la matrice de la façon suivante. Une solution à 10% de poly(méthyl)méthacrylate (PM 996000, commercialisé par Aldrich) dans de l'acétone est choisie comme solution d'enrobage imperméable à la substance active.

Au centre de la matrice, on plante une aiguille creuse de seringue de 1,25 mm de diamètre. Ainsi, on préserve dans l'implant une zone non enrobée, par laquelle le principe actif sera libéré.

Puis on trempe la matrice dans la solution d'enrobage pendant 10 secondes. On retire l'aiguille et on sèche à température ambiante. On retourne la matrice, on plante à nouveau l'aiguille dans la matrice et on répète  
5 l'opération jusqu'à obtenir une épaisseur de membrane de 100-200  $\mu\text{m}$ .

**EXEMPLE 3 : PREPARATION D'UN IMPLANT SELON L'INVENTION**

Un tube à base de diméthylpolysiloxane fabriqué par  
10 la société Dow Corning (Silastic RTM) est coupé aux dimensions suivantes : 35 mm de longueur, diamètre interne de 1,57 mm et diamètre externe de 2,41 mm. Une des extrémités du tube est scellé avec un polymère adhésif, du Silastic RTV ® commercialisé par Dow Corning.  
15 50 mg de finastéride sous forme solide sont introduites dans ce tube par l'extrémité encore ouverte. Celle-ci est ensuite scellée avec le même polymère adhésif.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique à base d'au moins un inhibiteur de la 5-alpha-réductase en tant que substance active, destinée à être administrée par voie sous-cutanée, caractérisée en ce qu'elle se trouve sous la forme d'un implant non-biodégradable, et en ce qu'elle permet une libération prolongée de la ou des substances actives.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 dans laquelle les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase sont sélectionnés dans le groupe constitué par les aza-stéroïdes tels que le finastéride, l'épristéride, et le dutastéride.

3. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, présentant un temps de libération entre 2 semaines et 3 mois, de préférence entre 2 semaines et 6 mois et plus préférentiellement encore entre 2 semaines et un an.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'implant comprend un noyau constitué par la substance active, éventuellement sous forme de granule ou autres particules, dispersée dans une matrice polymérique hydrophile ou lipophile, et éventuellement une enveloppe polymérique entourant ledit noyau.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'implant comprend un noyau comprenant la substance active, une membrane entourant ledit noyau et éventuellement une enveloppe polymérique entourant l'ensemble.

6. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 4 et 5, dans lequel le noyau et/ou

la membrane comprennent des polymères non-biodégradables.

7. Composition pharmaceutique selon l'une ou l'autre des revendications 5 et 6, dans laquelle le noyau est  
5 constitué par la substance active sous forme solide cristalline, ou dispersée dans un milieu solide ou liquide.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, dans laquelle les polymères non-biodégradables sont  
10 sélectionnés dans le groupe constitué par les polymères de vinylacétate et leurs dérivés, les polyuréthanes et leurs dérivés, les polyéthylènes et leurs dérivés, les polypropylènes et leurs dérivés, les polymères siliconés et leurs dérivés, les copolymères  
15 d'éthylène/vinyl acétate, les copolymères de polystyrène-butadiène, les copolymères de diméthylsiloxane/méthylvinylsiloxane, les polymères cellulosiques et leurs dérivés, les polyméthacrylates et leurs dérivés, de préférence les copolymères  
20 d'éthylène/vinyl acétate, le polydiméthylsiloxane et/ou l'éthylcellulose, et plus préférentiellement encore sont des copolymères d'éthylène/vinyl acétate.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, dans laquelle l'enveloppe  
25 polymérique est à base de polymères de silicone, de préférence à base de polysiloxanes.

10. Utilisation de la composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de  
30 l'hyperandrogénie.

11. Utilisation selon la revendication 10, dans laquelle l'hyperandrogénie se manifeste par une

condition sélectionnée dans le groupe constitué par le cancer de la prostate, l'hyperplasie bénigne de la prostate, des prostatites, de l'acné séborrhée, l'alopécie androgénique, de préférence l'alopécie androgénique.

5